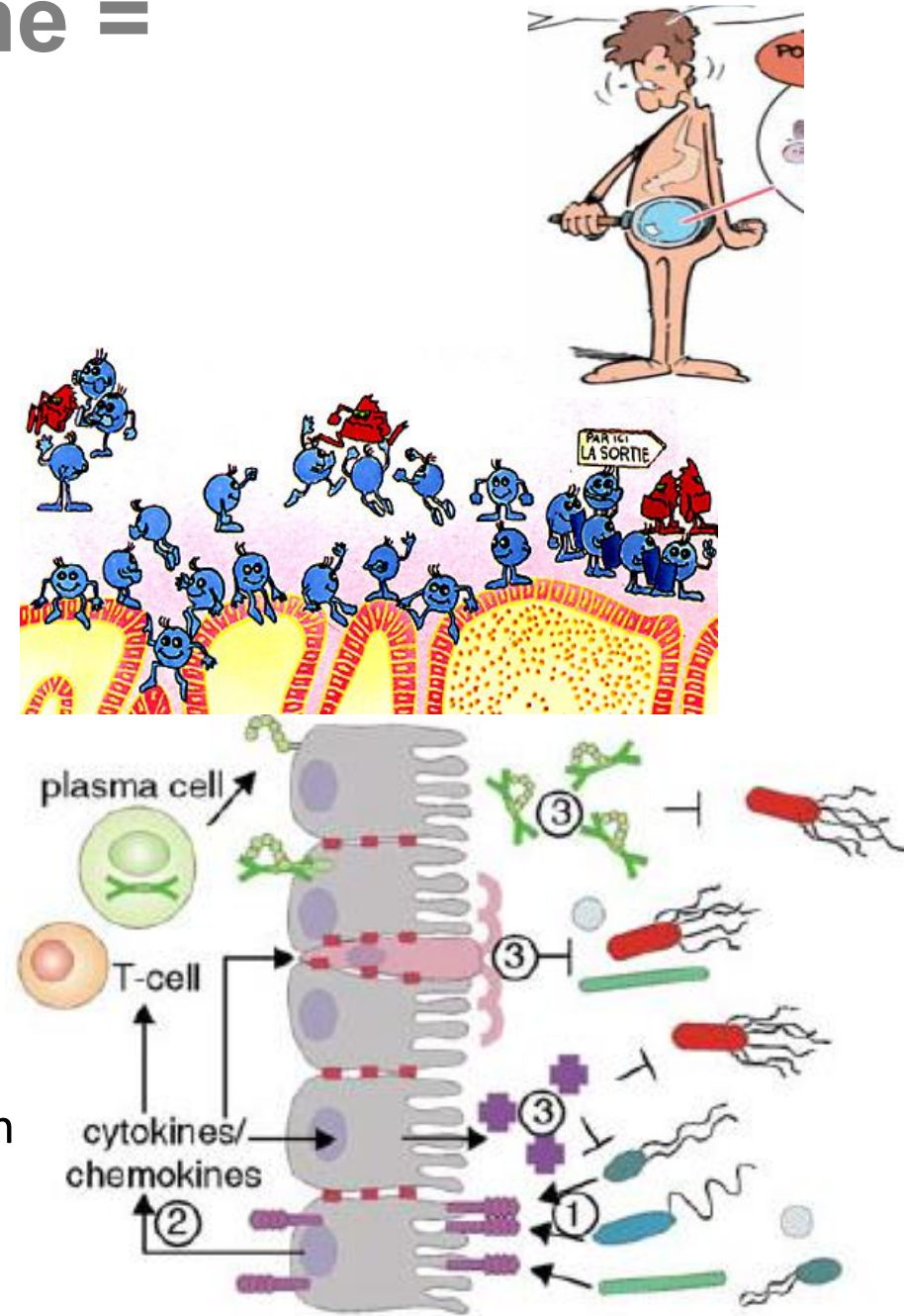


LE MICROBIOTE INTESTINAL: QUEL IMPACT SUR LA SANTÉ?

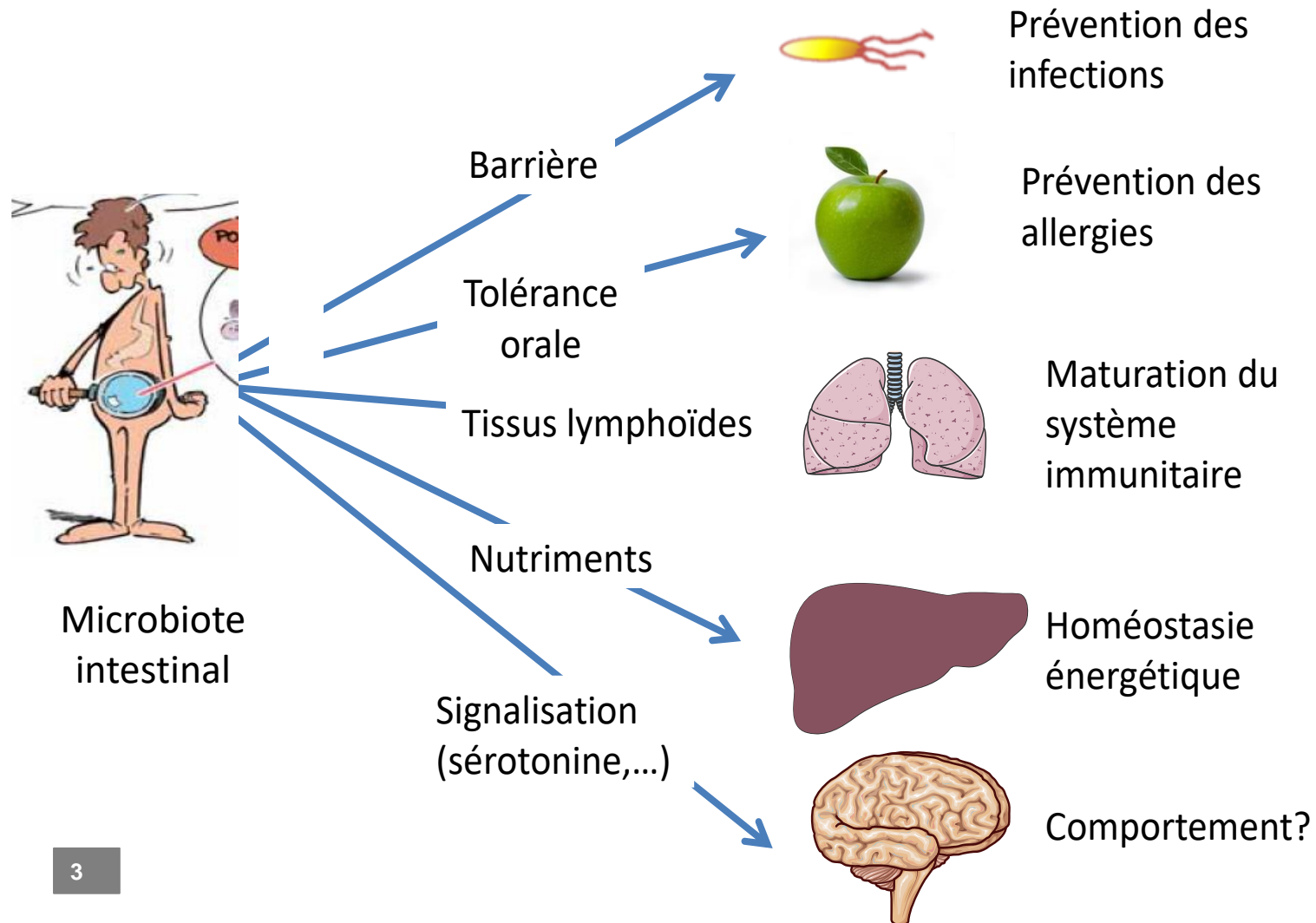
PR MARIE-JOSE BUTEL
SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE LYON
16 NOVEMBRE 2017

Le microbiote associé à l'homme = un écosystème complexe

- **L'homme = $3,8 \times 10^{13}$ cellules procaryotes**
 - \Rightarrow 50% humain, 50% bactéries *Sender 2016*
 - = symbiose microbiote-hôte
 - 500 espèces, > 500 000 gènes
- La majorité: côlon
- **Nombreuses fonctions physiologiques**
 - Métaboliques
 - production d'AGCC, apport d'enzymes...
 - Barrière
 - Maturation immunitaire
 - \Rightarrow Production de cytokines, stimulation des Treg, polarisation des Th0 en Th1 et Th2
 - \Rightarrow Stimulation des défenses: mucus, SIgA, PAM, défensines...



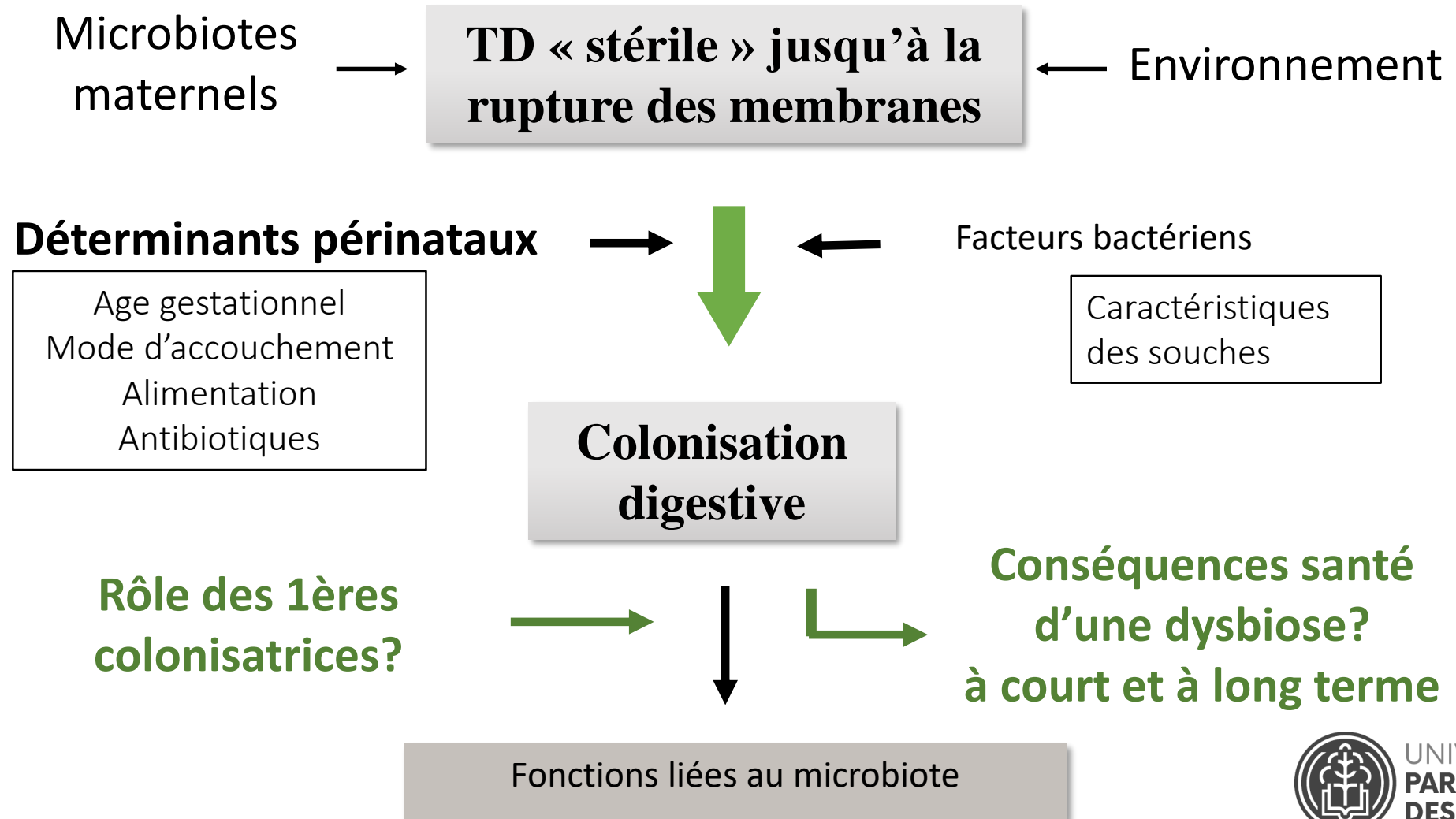
Le microbiote associé à l'homme = un partenaire acteur de santé



• **Nombreuses pathologies** ⇒ **dysbiose**

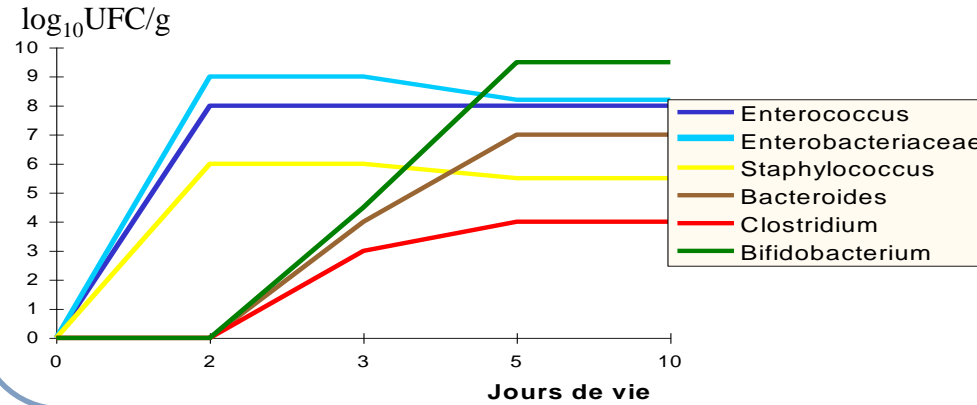
- ✓ pathologies infectieuses,
 - ✓ allergies, MICI, obésité, diabète,
 - ✓ pathologies hépatiques, autisme...
- Cause, conséquence?

Une étape clé: l'établissement du microbiote



Etablissement du microbiote

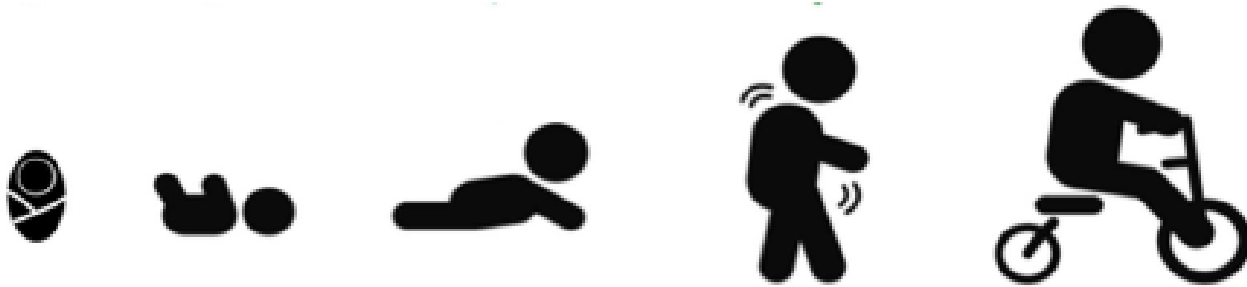
1ers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité



Dominance du genre
Bifidobacterium

Diversité du microbiote

Colonisation par les
bactéries d'origine
maternelle

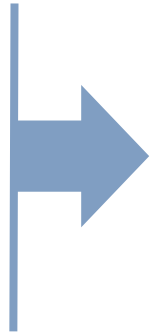


⇒ microbiote « adulte »
vers 3 ans

Augmentation de la diversité et de la stabilité

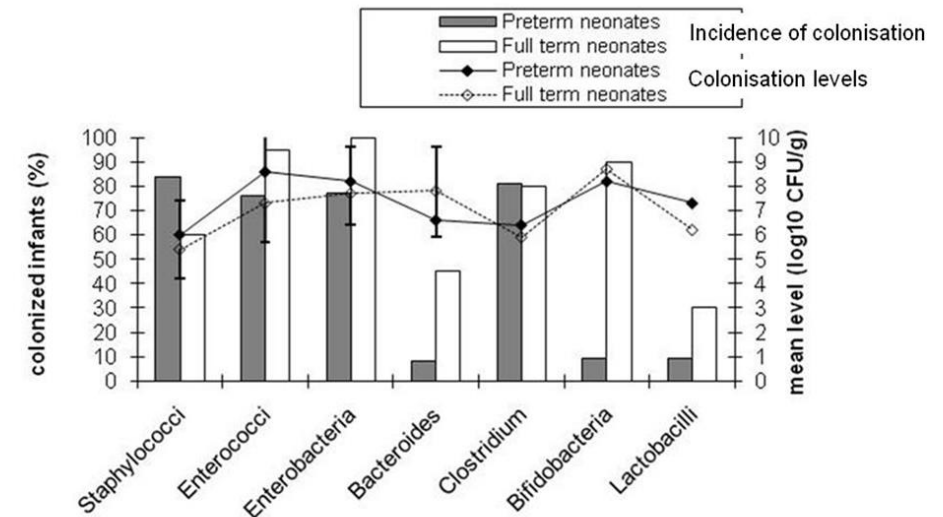
Déterminants périnataux \Rightarrow dysbioses précoces

Age gestationnel
Mode d'accouchement
Alimentation
Antibiotiques
Environnement



Facteurs périnataux \Rightarrow influent sur le profil du microbiote
Modifications peuvent être prolongées dans le temps

- Césarienne
 - Retard d'établissement : diversité bactéries totales et *Bacteroidetes* \searrow sur 24 mois Jakobsson 2014
 - Etude américaine sur des adultes d'âge moyen de 46 ans: altération du profil du microbiote Goedert 2014
- Prématurés
 - Dysbiose +++ chez les grands et très grands prématurés



79 prématurés 25-<32 SA, 1 mois de vie,
41 suivis 1 an

Conséquences santé à court et long terme de ces dysbioses ?

Dysbiose précoce et allergie

Etudes microbiologiques ⇒
différences entre les enfants
allergiques et non allergiques



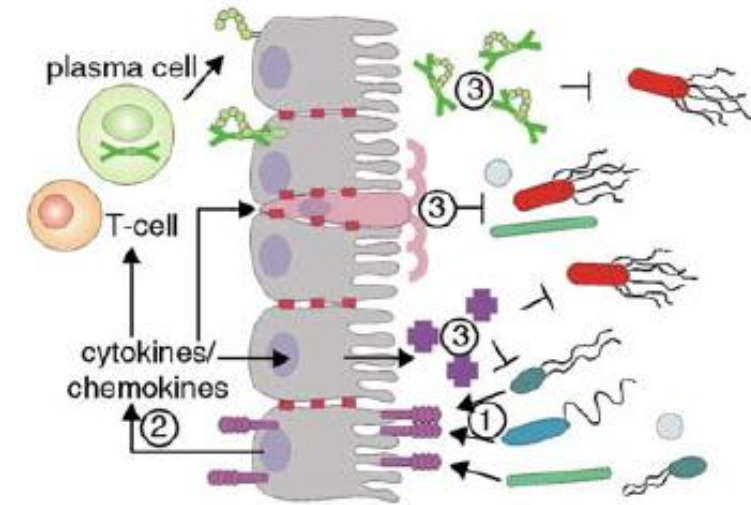
profil
Th2

Hygiène
Césarienne
Alimentation
Antibiotique

Etudes épidémiologiques
⇒ relation entre
déterminants périnataux
et allergies

Diversité
Bifidobacterium
Clostridium cluster IV
Akkermansia mucinophila
Lachnospiraceae
Bacteroidetes

Clostridium sensus stricto
Clostridium difficile
Clostridium cluster XIVa
Bacteroides
Enterobacteriaceae

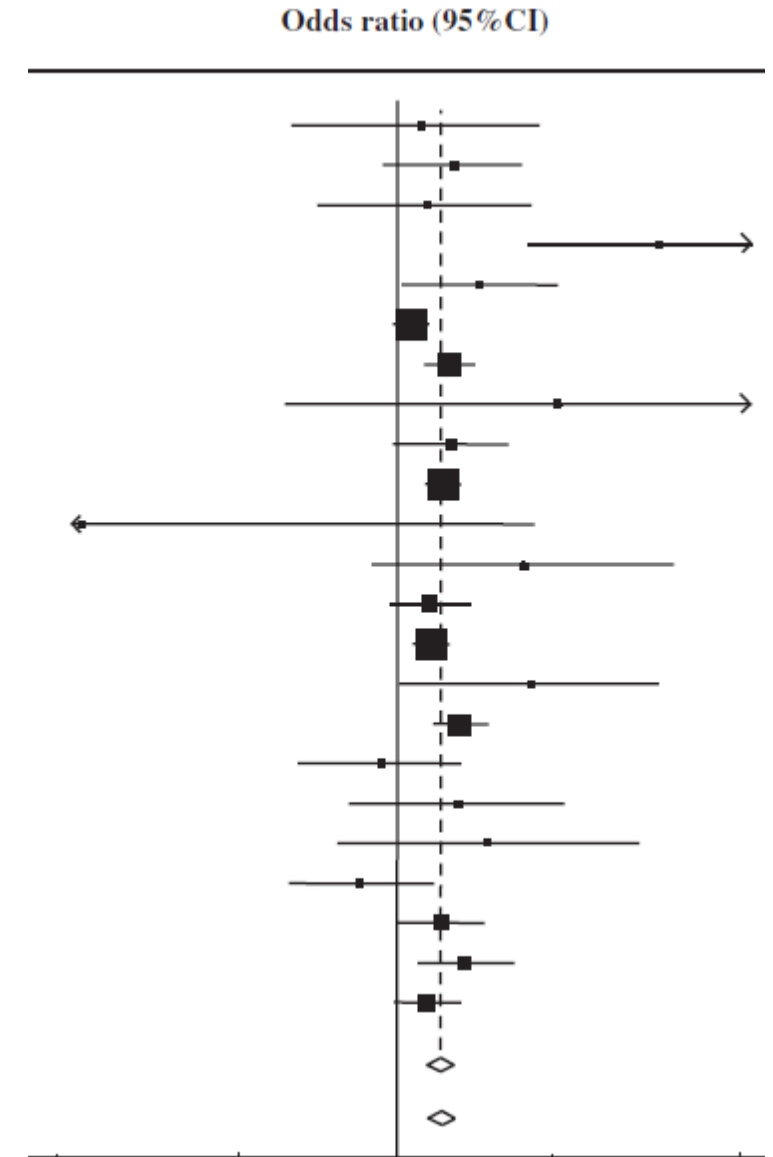


**Equilibre Th1 /
Th2 / Treg**

↗ Th2, ↘ Treg ⇒ **allergie**
↗ Th1 ⇒ MCI, maladies
autoimmunes, diabète de
type 1

Dysbiose précoce et allergie

- Méta-analyse
 - ↗ risque d'asthme chez les enfants nés par césarienne (Th2 ↗) *Thavagnaman, 2008*
- **Antibiothérapie** à l'âge <1mois
 - ⇨ diversité + faible à 1 mois (*Bacteroidetes* +++) ⇨ risque allergique ↗ à 2 ans *Abrahamsson 2012*
- **Nnés prématurés**
 - Grands prématurés: risque ↗ d'asthme et allergies pendant la 1^{ère} année de vie *Perez-Yarza 2015*
- Méta-analyse
 - ↗ de 20% du risque de développer un diabète de type 1 chez les enfants nés par césarienne (Th1 ↗) *Cardwell, 2008*

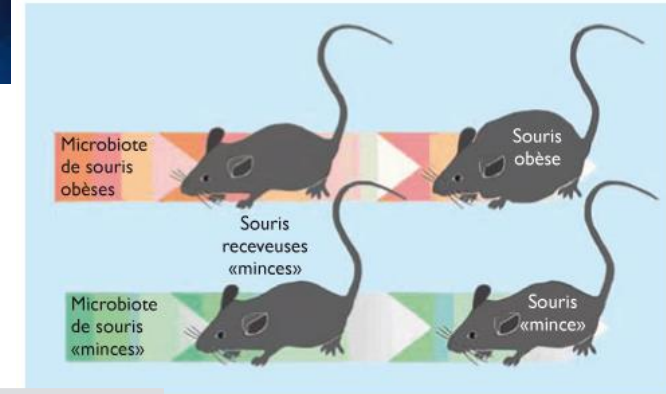


Microbiote et obésité

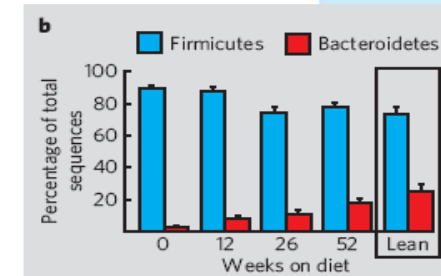
- Souris conventionnelles / souris axéniques
⇒ 40% de masse grasse en plus



- Transfert de l'obésité par le microbiote (souris)



- Ratio Firmicutes/ Bacteroidetes > obèses
✓ ↘ ratio si perte de poids grâce à un régime



Ley et al, Nature 2006

- Différences de microbiote entre obèses et non obèses *Turnbaugh 2009*

Dysbioses précoces ⇒ risque plus élevé d'obésité?

Dysbiose précoce et obésité

- **Microbiote comparé** entre

- 25 **enfants** âgés de 7 ans, **en surpoids ou obèses** vs 24 enfants âgés de 7 ans de poids normal, appariés sur \neq critères
- \Rightarrow plus faibles niveaux de bifidobactéries à 6 mois et un an et plus hauts niveaux de *S aureus* *Kalliomaki 2008*

- **Suivi d'une cohorte**

- A 3 ans, 1255 enfants \Rightarrow IMC
- \Rightarrow risque d'être obèse x2 pour les enfants nés par césarienne

- **Méta-analyse relation césarienne – obésité**

- 24 études éligibles *Kuhle 2015*
- \Rightarrow relation

	Obèses
Nés par césarienne	15,7%
Nés par voie basse	7,5%

Huh 2012

Dysbioses et autres pathologies

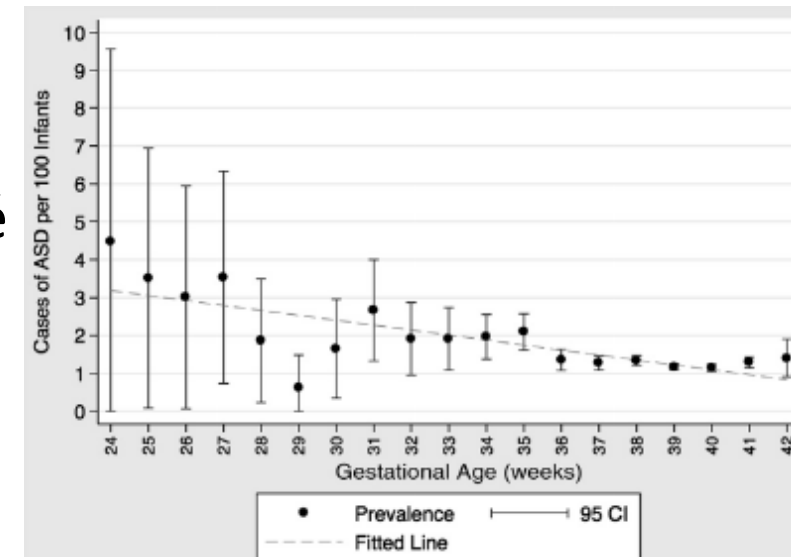
• Césarienne et maladie céliaque ?

- ↗ du risque de développer une maladie céliaque
 - Cohorte suédoise (OR 1.15 [1.04-1.26]) *Marild K, 2012*
 - Données danoises (OR 1.52 [1.06-2.20]) *Kristensen K, 2016*

• Dysbiose et autisme ?

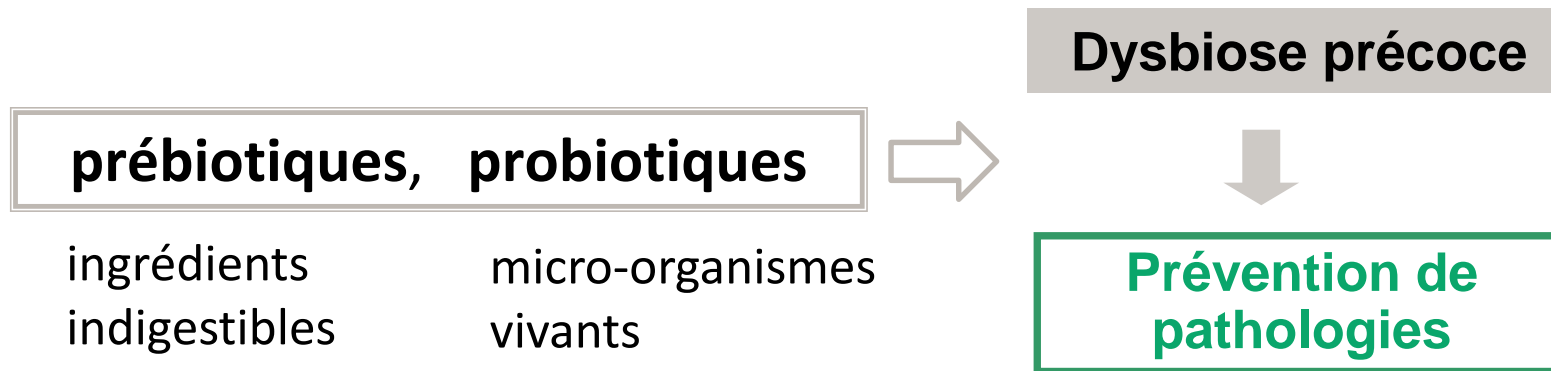
- Etude épidémiologique (Bahrein)
 - Prévalence de troubles du spectre de l'autisme: 4,3/10 000
 - 2 fois plus de naissance par césarienne chez les cas
- Risque x 3 de développer un autisme chez le prématuré

Risque ↗ quand l'AG ↘ *Kuzniewicz 2014*



Etablissement du microbiote et santé

- Lien de plus en plus évident entre le microbiote précoce du nouveau-né et le statut santé ultérieur
 - ✓ Même s'il existe des controverses
- Intérêt de la **modulation du microbiote**?



- **Intervariabilité** importante du microbiote
 - ⇒ nécessité de travailler sur des **cohortes**
 - ⇒ 2 cohortes de naissance en France: ELFE, EPIPAGE 2

Le concept de lien entre le microbiote intestinal et la santé n'est pas récent...

- 1907: Metchnikoff
 - Lien entre la longévité des bulgares et leur mode de vie et d'alimentation



La dépendance de la flore intestinale à l'alimentation rend possible d'adopter des mesures dans le but de modifier la flore de notre organisme et **de remplacer les microbes pathogènes par des microbes utiles**

- 1900: Henry Tissier, pédiatre
 - Lien entre la présence spécifique de bactéries bifides dans les selles des enfants allaités et la plus faible fréquence de diarrhées

On donne pour hâter l'apparition d'une flore empêchante, un à deux verres à bordeaux d'une culture pure de *bac. acidiparalactici* ou mieux d'une symbiose de cette espèce avec le *bac. bifidus*